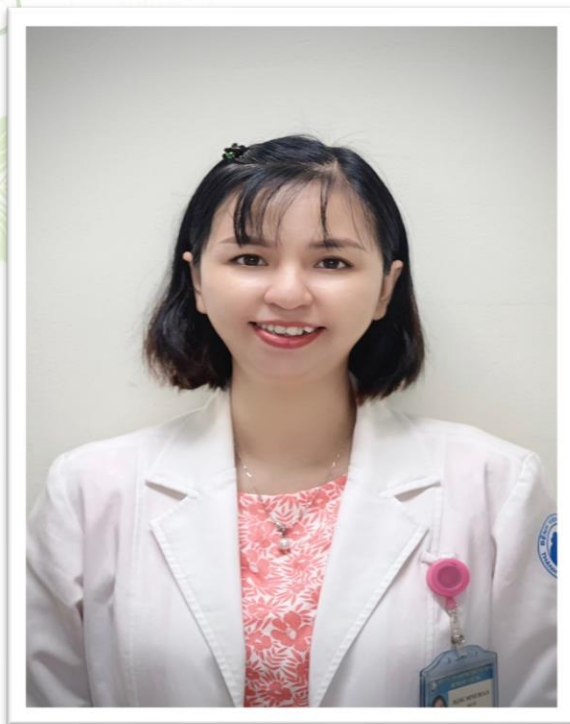




HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á **22**
THÁI BÌNH DƯƠNG



BS.CKI. ĐẶNG MINH ĐOÀN

Bệnh viện Từ Dũ



CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TRONG BẤT THƯỜNG HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG



Tổng quan

- Tỷ lệ bất thường thai: 2-5%
- Bất thường hệ thần kinh trung ương (CNS):
 - Tần suất: 1-2/1000 trẻ sinh sống
 - Tỷ lệ 9% các bất thường trong thai kỳ
 - 1/3 các bất thường có chỉ định CDTK
- Các xét nghiệm di truyền hiện nay:
 - Karyotype
 - QF-PCR
 - Chromosomal microarray analysis (CMA)
 - Whole genome sequencing (WGS), Whole exome sequencing (WES)



Lựa chọn xét nghiệm



Karyotype

- 5-10 Mb
- Lệch bội, mất cân bằng đoạn lớn NST

CMA

- 10-100 kb
- Vi mất đoạn, vi lặp đoạn NST

WGS/WES

- Single base-pair
- Cấp độ gene, exome

Prenatally diagnosed developmental abnormalities of the central nervous system and genetic syndromes: A practical review

Ignatia B. Van den Veyver 

Department of Obstetrics and Gynecology,
Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Correspondence

Ignatia B. Van den Veyver, Department of
Obstetrics and Gynecology, Baylor College of

Abstract

Developmental brain abnormalities are complex and can be difficult to diagnose by prenatal imaging because of the ongoing growth and development of the brain throughout pregnancy and the limitations of ultrasound, often requiring fetal mag-

- Lệch bội, vi mất đoạn – lặp đoạn NST, và các bệnh lý đơn gene
- Khoảng 6-7% các bất thường NST liên quan hệ TK trung ương (CNS) được phát hiện bằng CMA sau kết quả karyotype bình thường
- Shaffer et al (2012): 8.6% bất thường NST liên quan bệnh lý CNS phát hiện bằng CMA
- 1 phân tích gộp hơn 3300 case (2014): tỷ lệ phát hiện bất thường di truyền bằng CMA là 6.8% (chung) và 6.2% (liên quan bất thường CNS)

Nang ĐRMM	Trisomy 18 (40-50%)	
Bất thường ống TK	3.6% (CMA), 1% (gene)	MKS1, TMEM67, CC2DA2, TCTN2, CEP290
Dãn não thất – Não úng thủy	Trisomy 21, 2.7-17.2% (CMA)	L1CAM (41% trong não úng thủy)
Bất thường đường giữa (ACC)	7-9% (CMA)	ZEB2, KIF7, ATRX, MID1, MASA, L1CAM, SOX1-2-3
Holoprosencephaly	20-50% lệch bội (trisomy 13), 18-25% bất thường gene	SHH (40%), ZIC2, SIX3, TGIF1
Đầu nhỏ	5.4% bất thường di truyền	ATR, ATRIP, ORC1-4-6, PCNT, RNU4ATAC
Đầu to		NSD1, EZH2, GPC3, PTEN, PIK3R2, CCND2, AKT3
Tuberous sclerosis		TSC1 (31%), TSC2 (69%)
Thiểu sản tiểu não	16.3% bất thường di truyền (13.7% bất thường CMA)	RTSC1-2, SPG8, CDH7, KIF7, COL4A1
\$ Dandy Walker	16.3% bất thường di truyền	
Ciliopathies (\$ Joubert, \$ Meckel-Gruber, \$ Bardet- Biedl)	Liên quan hơn 30 gene và 1 số gene liên kết giới tính	

Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders

Siddharth Srivastava ^{# 1}, Jamie A Love-Nichols ^{# 1}, Kira A Dies ¹, David H Ledbetter ², Christa L Martin ², Wendy K Chung ^{3 4}, Helen V Firth ^{5 6}, Thomas Frazier ⁷, Robin L Hansen ⁸, Lisa Prock ^{1 9}, Han Brunner ^{10 11 12}, Ny Hoang ^{13 14 15}, Stephen W Scherer ^{14 15 16 17}, Mustafa Sahin ¹⁸, David T Miller ¹⁹, NDD Exome Scoping Review Work Group

- Tỷ lệ chẩn đoán của exome sequencing trong rối loạn phát triển tâm-vận (NDD)
 - Chung: 37%
 - NDD đơn độc: 32%
 - NDD + “kiểu hình”: 43%
- Thay đổi chỉ định y khoa
- Liên quan kế hoạch sinh sản tương lai

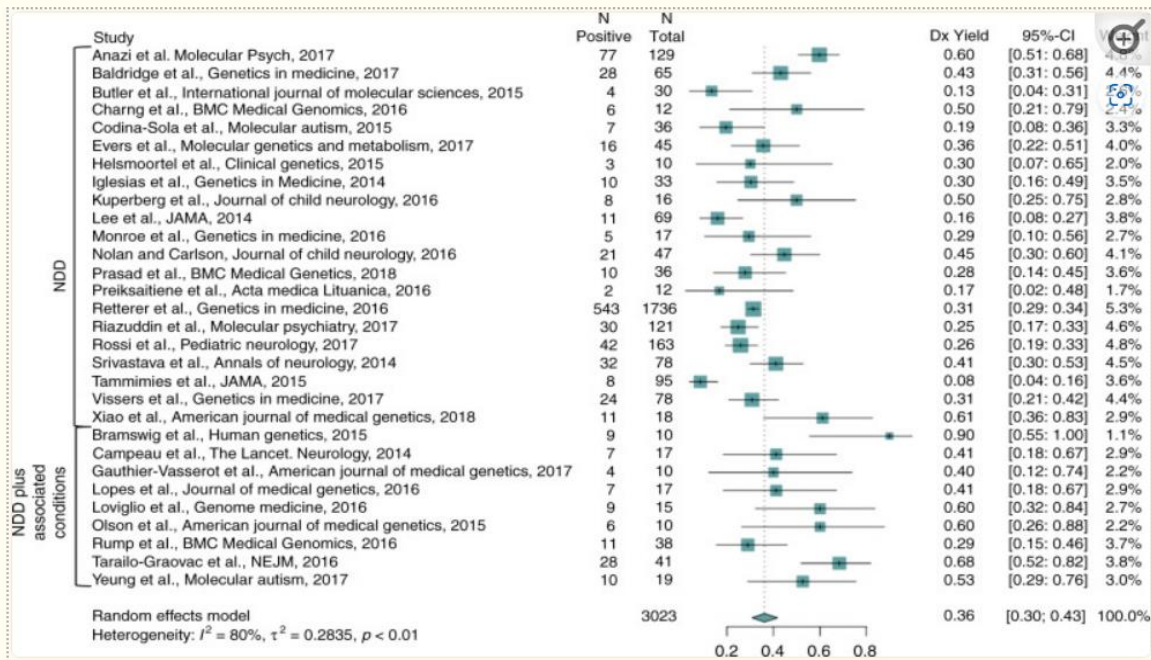


Fig. 2



Exome sequencing as first-tier test for fetuses with severe central nervous system structural anomalies

Y. YARON^{1,2#}, V. OFEN GLASSNER^{1#}, A. MORY¹, N. ZUNZ HENIG¹, A. KUROLAP¹, A. BAR SHIRA¹, D. BRABBING GOLDSTEIN^{1,3}, D. MAROM^{1,2}, L. BEN SIRA^{2,4}, H. BARIS FELDMAN^{1,2}, G. MALINGER^{2,3#}, K. KRAJDEN HARATZ^{2,3#} and A. RECHES^{1,3#}

¹Prenatal Genetic Diagnosis Unit, Genetics Institute, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ²Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ³Division of Obstetric Ultrasound, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ⁴Radiology Department, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

KEYWORDS: brain; central nervous system; chromosomal microarray; copy-number variant; exome sequencing; fetus; malformation; prenatal diagnosis

CONTRIBUTION

What are the novel findings of this work?

CMA-negative cases were analyzed using ES, which detected P/LP sequence variants in 38/86 (44%). Among

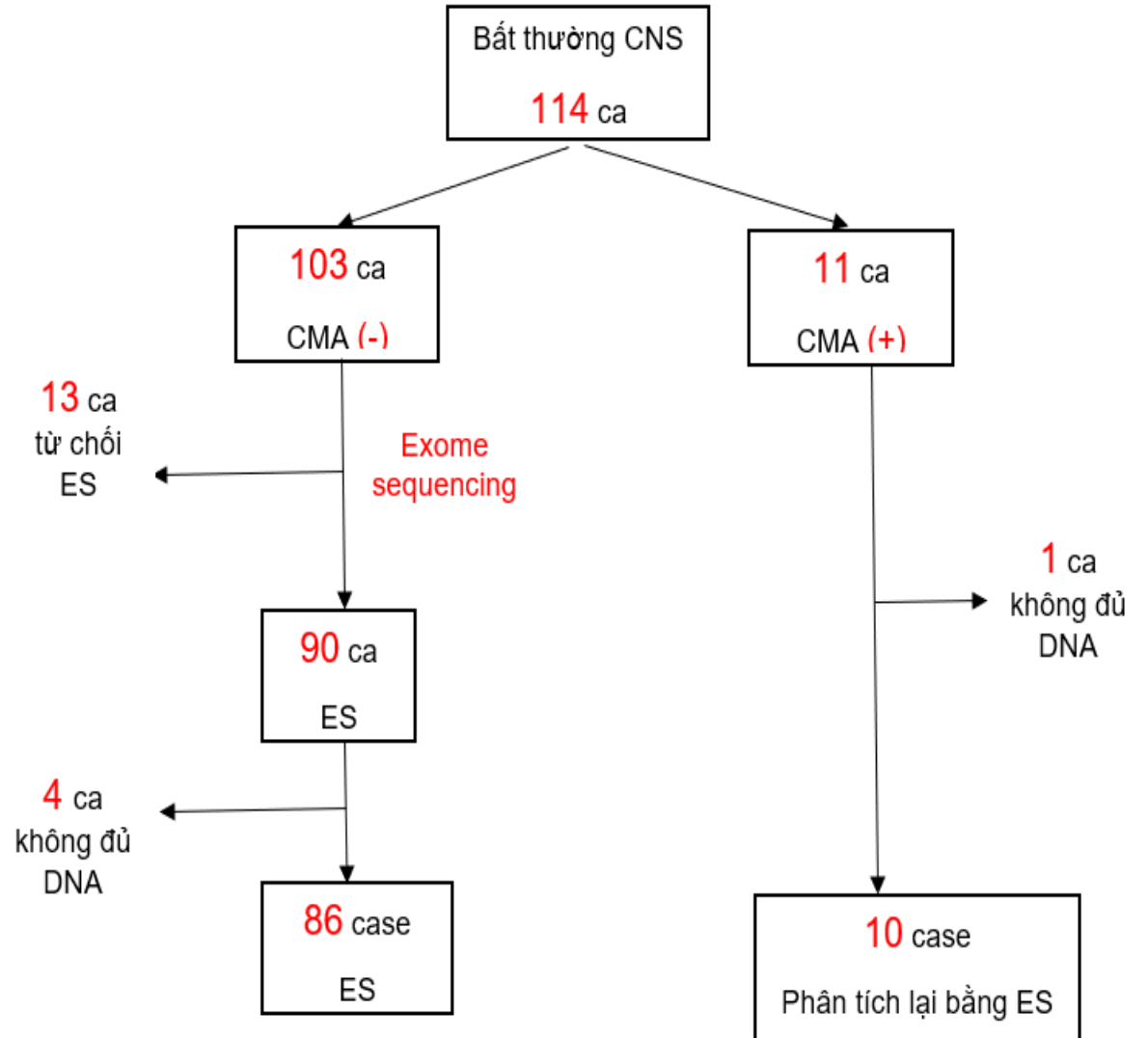


Table 3 Detection rate of pathogenic and likely pathogenic variants by chromosomal microarray analysis (CMA) and exome sequencing (ES) among 114 cases with fetal central nervous system abnormality, according to clinical category

<i>Clinical category</i>	<i>CMA</i>	<i>ES</i>
Multisystem	5/40 (13)	14/32 (44)
Complex brain	5/32 (16)	14/24 (58)
MCD	0/11 (0)	3/9 (33)
Brain damage	0/14 (0)	3/9 (33)
Subependymal/arachnoid cysts	0/5 (0)	1/4 (25)
Midline anomaly	0/4 (0)	2/3 (67)
MBHB	1/6 (17)	0/3 (0)
Neural tube defect	0/2 (0)	1/2 (50)
Total	11/114 (10)	38/86 (44)

Data are given as *n/N* (%). MBHB, midbrain–hindbrain malformation; MCD, malformation of cortical development.

Một số ca lâm sàng ghi nhận tại Bệnh viện Từ Dũ



CASE 1

- Sản phụ 31 tuổi, PARA 0000
- Không ghi nhận tiền sử bệnh lý và gia đình
- Tư vấn tiền sản lúc thai 27 tuần 1 ngày vì đầu to
- Các xét nghiệm thường quy và sàng lọc trong giới hạn bình thường
- Siêu âm tiền sản:
 - Chu vi đầu ở vị bách phân 99 so với tuổi thai
 - Sừng chẩm não thất bên bên (P) ở giới hạn trên 9.1mm

CASE 1

Thông tin lâm sàng:

Thai # 27 tuần 1 ngày (cập nhật theo KQ siêu âm ngày 11/08/2022); Sừng chẩm não thất bên bên (P) ở giới hạn trên; Chu vi đầu ở vị bách phân thứ 99 so với tuổi thai.
CNV: Không phát hiện bất thường số lượng, vi mất đoạn và vi lặp đoạn nhiễm sắc thể

KẾT QUẢ

Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến trên Clinvar
PTEN	Trội	Dị hợp	chr10: 87933017- 87933018	NM_000314.8: c.259dup (NP_000305.3: p.Gln87ProfsTer5)	Đột biến lệch khung	1.Cowden syndrome 1 2.Macrocephaly/autism syndrome 3. Meningioma	Chưa được báo cáo trên Clinvar

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ:

1. Phát hiện 01 biến thể dị hợp chưa được báo cáo trên Clinvar (được phân lớp Có khả năng gây bệnh theo tiêu chuẩn của Hiệp hội di truyền Y khoa Hoa Kỳ ACMG) trên gen **PTEN** (di truyền trội). Đột biến trên gen này liên quan đến Cowden syndrome 1, Macrocephaly/autism syndrome; có khả năng liên quan đến lâm sàng.

***LƯU Ý:** Đột biến nằm ở vùng tín hiệu kém, cần được xác nhận lại bằng Sanger. Kết quả Sanger sẽ được trả sau.

2. Nhằm củng cố tính gây bệnh của đột biến, đề nghị thực hiện xét nghiệm gen cho cha mẹ

3. Đề nghị kết hợp với lâm sàng, cận lâm sàng khác.

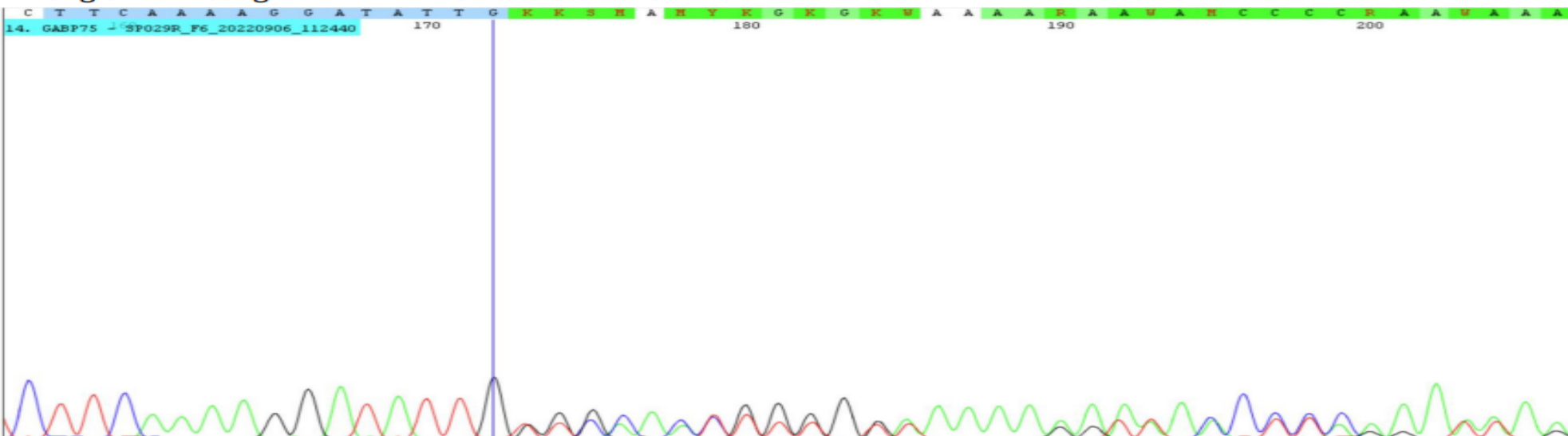
4. Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ lâm sàng về kết quả này.

CASE 1

Ký hiệu mẫu: [redacted]
Ngày thu mẫu: 12/8/2022
Gói XN: Sanger
Thông tin lâm sàng:

Mẫu: [redacted] Ới Điện thoại [redacted]
Nơi thu mẫu: [redacted]
Bác sĩ chỉ định: [redacted]

Kiểm tra biến thể



KẾT QUẢ

STT	Gen	Nhiễm sắc thể	Vị trí	Biến thể	Kết quả
1	<i>PTEN</i>	10	87933017-87933018	NM_000314.8:c.259dup	Phát hiện 01 biến thể dị hợp

KẾT LUẬN: Phát hiện 01 biến thể dị hợp cần khảo sát

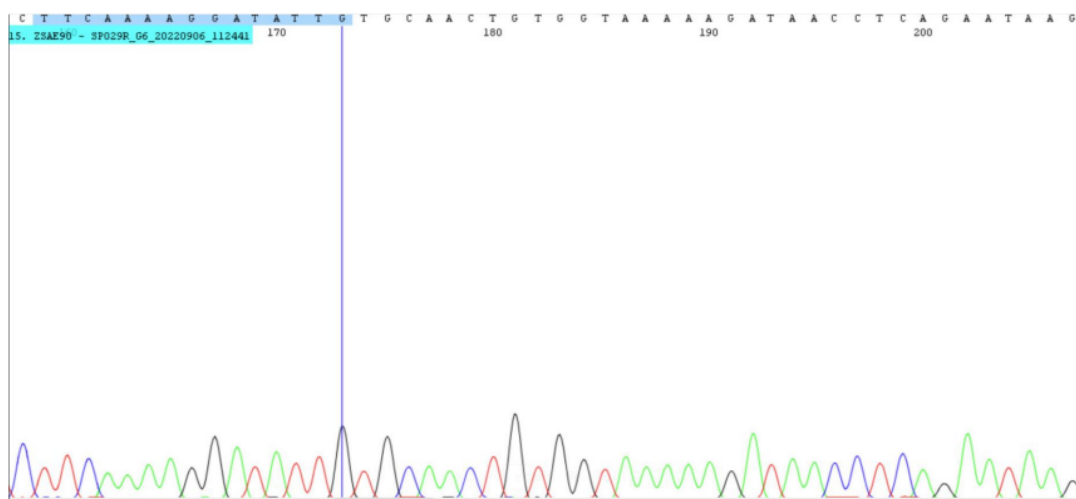


CASE 1

Họ tên: [Redacted]
Ký hiệu mẫu: [Redacted]
Ngày thu mẫu: 26-08-2022
Gói XN: Sanger

Giới tính: Nam Ngày sinh: 24/11/1989
Mẫu: máu Điện thoại: [Redacted]
Nơi thu mẫu: [Redacted]
Bác sĩ chỉ định: [Redacted]

Thông tin lâm sàng: Xác nhận đột biến



KẾT QUẢ

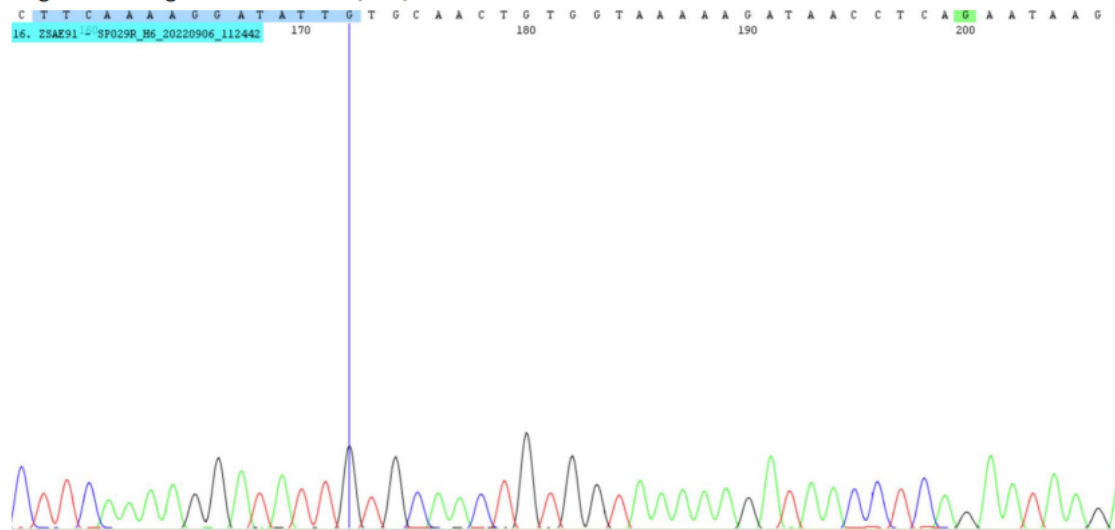
STT	Gen	Nhiễm sắc thể	Vị trí	Biến thể	Kết quả
1	PTEN	10	87933017-87933018	NM_000314.8: c.259dup (NP_000305.3: p.Gln87ProfsTer5)	Không phát hiện biến thể

KẾT LUẬN: Không phát hiện biến thể

Họ tên: [Redacted]
Ký hiệu mẫu: [Redacted]
Ngày thu mẫu: 26-08-2022
Gói XN: Sanger

Giới tính: Nữ Ngày sinh: 22/10/1991
Mẫu: máu Điện thoại: [Redacted]
Nơi thu mẫu: [Redacted]
Bác sĩ chỉ định: [Redacted]

Thông tin lâm sàng: Xác nhận đột biến



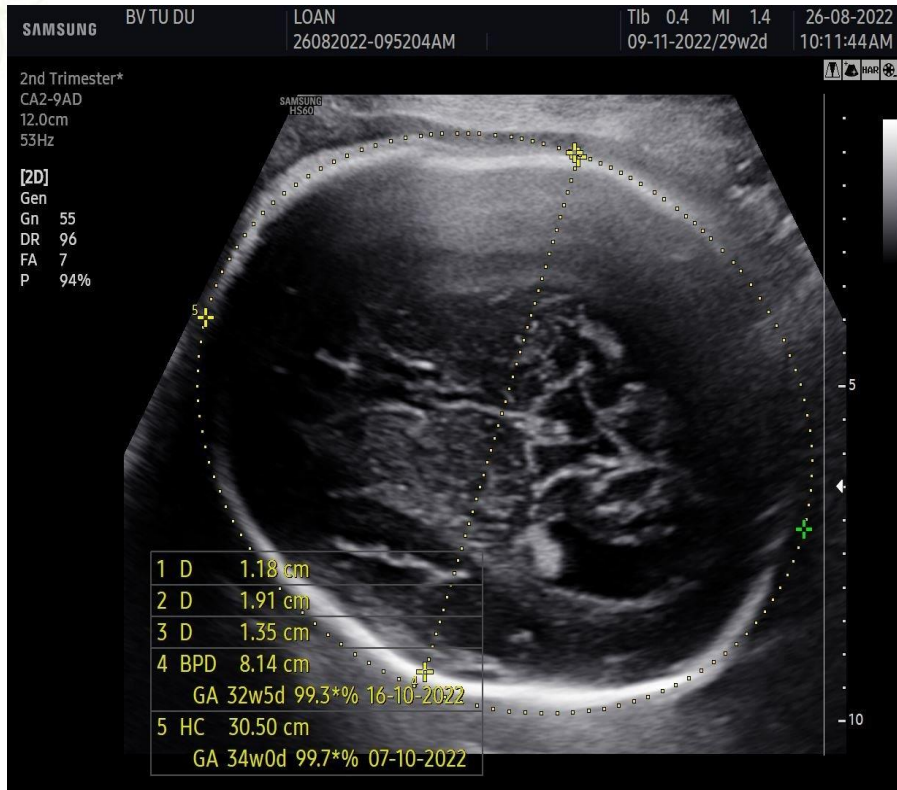
KẾT QUẢ

STT	Gen	Nhiễm sắc thể	Vị trí	Biến thể	Kết quả
1	PTEN	10	87933017-87933018	NM_000314.8: c.259dup (NP_000305.3: p.Gln87ProfsTer5)	Không phát hiện biến thể

KẾT LUẬN: Không phát hiện biến thể



CASE 1



BV TU DU

ID	26082022-095204AM	Name	LOAN
Date of Birth(Age)		Gender	Exam Date
Indication			26-08-2022
Diag. Physician	Ref. Physician	Operator	

OB

LMP	GA(EDD)	29w2d	EDD	09-11-2022	Gravida	Para
Composit GA Average	GA(AUA)	30w6d	EDD(AUA)	29-10-2022	Ectopic	Aborta
EFW1	HADLOCK2	BPD,AC,FL	1436 g	(3lb 3oz)	29w2d	HADLOCK 51.2%

Fetal Biometry

	m1	m2	m3	GA	GP
BPD	8.14	8.14	cm	Last 32w5d	HADLOCK 99.3% HADLOCK
FL	5.47	5.47	cm	Last 28w6d	HADLOCK 24.5% HADLOCK
AC	24.98	24.98	cm	Last 29w1d	HADLOCK 40.9% HADLOCK
HC	30.50	30.50	cm	Last 34w0d	HADLOCK 99.7% HADLOCK

Fetal Long Bones

	m1	m2	m3	GA	GP
HL	5.16	5.16	cm	Last 29w4d (26w6d~32w3d)	ASUM 55.6% ASUM

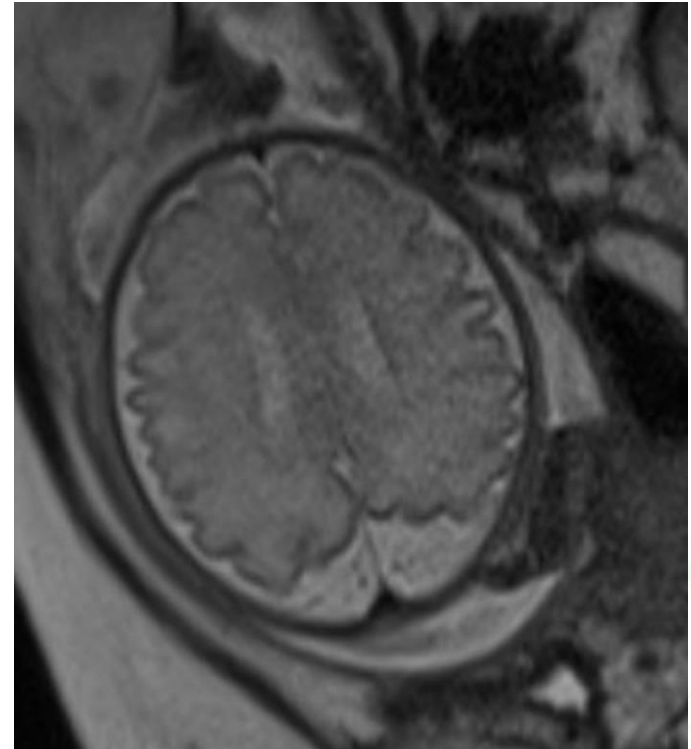
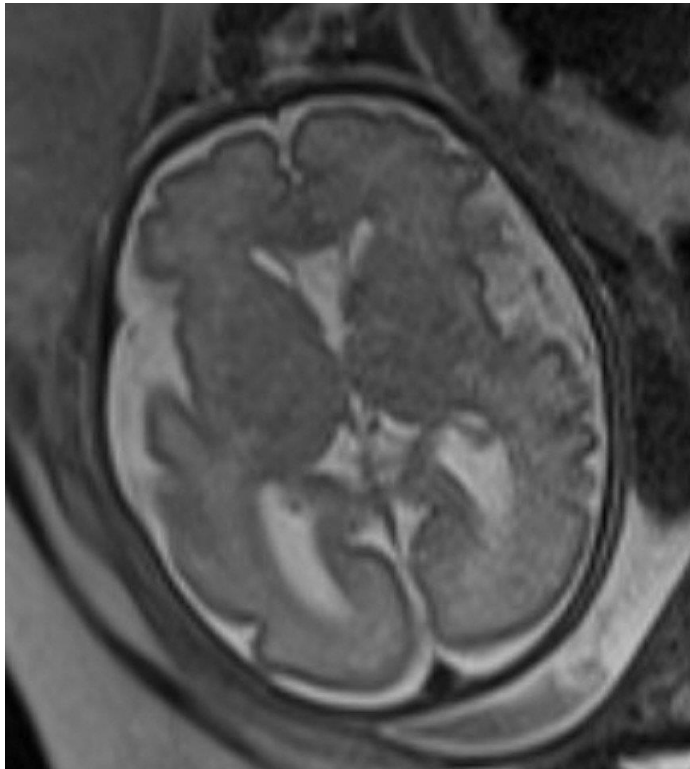
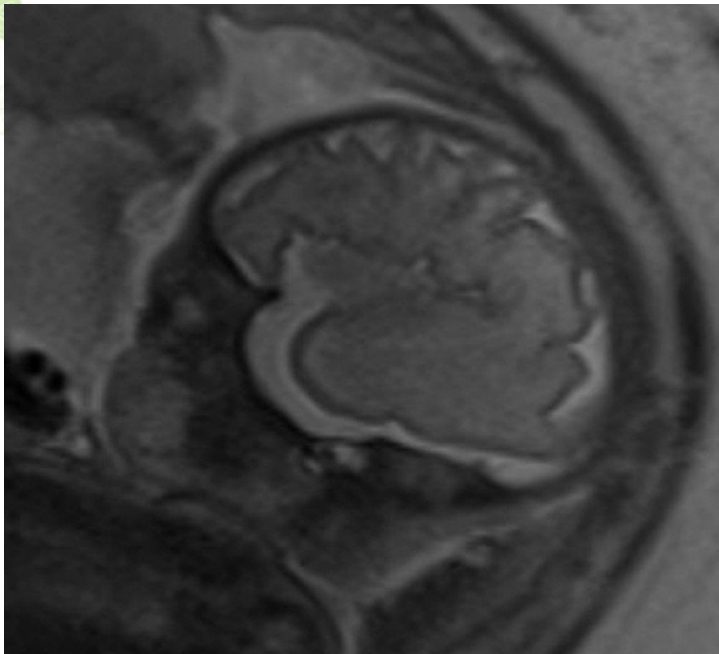
2D Calculations

FL/AC	21.9	%	(20 % ~ 24 %)	
FL/BPD	67.2	%	(71 % ~ 87 %)	
FL/HC	17.9	%	(19.49 % ~ 20.97 %)	HADLOCK
HC/AC	1.22		(0.99 ~ 1.21)	CAMPBELL

Diag. Physician:

Operator:

CASE 1



CASE 2

- Sản phụ 21t, PARA 0020
- Không ghi nhận tiền căn gia đình
- Tiền sử
 - 1 lần CDTK năm 2019 vì thoát vị não vùng chẩm, dẫn não thất bên, đa ngón lúc thai n16-17 tuần
 - 1 lần CDTK năm 2020 vì thoát vị não vùng chẩm, XN QF-PCR dây rốn chưa ghi nhận bất thường
- Tư vấn tiền sản lúc 25 tuần vì thiếu sản thùy nhộng có hình ảnh molatooth sign, não thất bên 10mm, bất thường rãnh não.
- Các xét nghiệm thường quy và sàng lọc trong giới hạn bình thường

CASE 2

KẾT QUẢ ĐỘT BIẾN GEN LIÊN QUAN THÔNG TIN LÂM SÀNG

Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Axit amin	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
CC2D2A	Lặn	Dị hợp	chr4: 15599684- 15599685	NM_001080522.2: c.4655_4656dup (NP_001073991.2: p.Gln1553AsnfsTer20)	Đột biến lệch khung	1. COACH syndrome 2. Joubert syndrome 3. Meckel syndrome	Chưa được báo cáo trên Clinvar (**)
KIF7	Lặn	Dị hợp	chr15: 89629481	NM_198525.3: c.3411G>A (NP_940927.2: p.Trp1137Ter)	Đột biến ngưng dịch mã	1. Al-Gazali-Bakalinova syndrome 2. Hydrolethalus syndrome 3. Acrocallosal syndrome 4. Joubert syndrome	Chưa được báo cáo trên Clinvar (**)
LAMA2	Lặn	Dị hợp	chr6: 129154561	NM_000426.3: c.1084A>T (NP_000417.2: p.Arg362Ter)	Đột biến ngưng dịch mã	1. Muscular dystrophy, congenital, merosin deficient or partially deficient	Chưa rõ chức năng
LAMA2	Lặn	Dị hợp	chr6: 129154562	NM_000426.3: c.1085G>T (NP_000417.2: p.Arg362Ile)	Đột biến sai nghĩa	2. Muscular dystrophy, limb-girdle, autosomal recessive	Chưa rõ chức năng

CASE 2

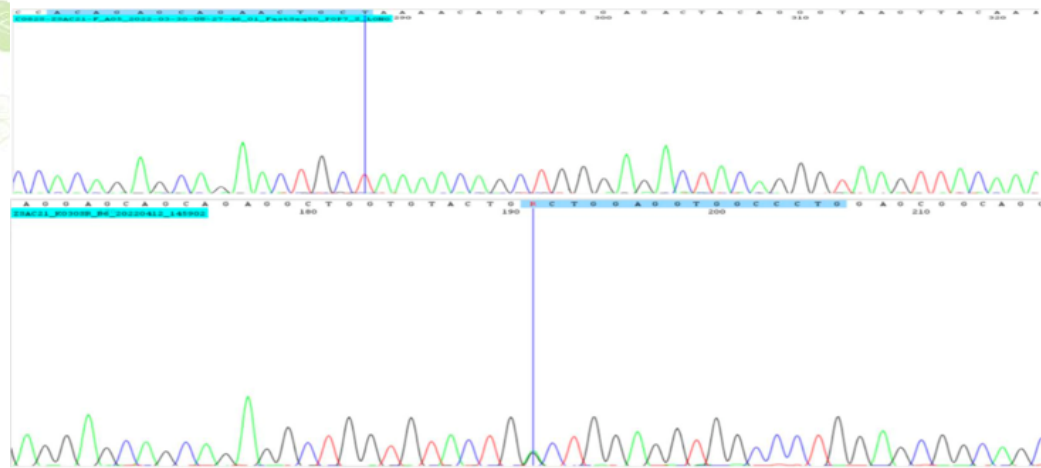
Họ tên: ██████████
 Ký hiệu mẫu: ██████████
 Ngày thu mẫu: 22/03/2022
 Gói XN: Sanger

Giới tính: Nam
 Mẫu: Máu
 Nơi thu mẫu: ██████████
 Bác sĩ chỉ định: ██████████

Ngày sinh: 1994
 Điện thoại: ██████████

Thông tin lâm sàng:

Xác nhận đột biến



KẾT QUẢ

STT	Gen	Nhiễm sắc thể	Vị trí	Biến thể	Kết quả
1	CC2D2 A	4	15599684-15599685	NM_001080522.2:c.4655_4656dup (NP_001073991.2:p.Gln1553AsnfsTer20)	Không phát hiện biến thể
2	KIF7	15	89629481	NM_198525.3:c.3411G>A (NP_940927.2:p.Trp1137Ter)	Phát hiện 01 biến thể dị hợp

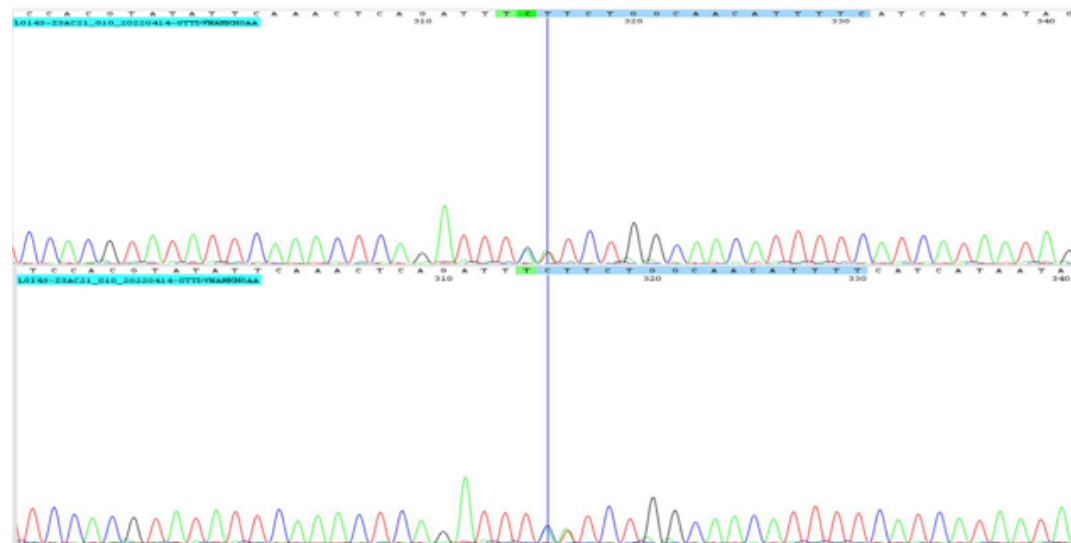
KẾT LUẬN: Phát hiện 01 biến thể dị hợp tử

Họ tên: ██████████
 Ký hiệu mẫu: ██████████
 Ngày thu mẫu: 22/03/2022
 Gói XN: Sanger

Giới tính: Nam Ngày sinh: 1994
 Mẫu: Máu Điện thoại: ██████████
 Nơi thu mẫu: ██████████
 Bác sĩ chỉ định: ██████████

Thông tin lâm sàng:

Xác nhận đột biến



KẾT QUẢ

STT	Gen	Nhiễm sắc thể	Vị trí	Biến thể	Kết quả
1	LAMAZ	6	129154561	NM_000426.3:c.1084A>T (NP_000417.2:p.Arg362Ter)	Phát hiện 01 biến thể dị hợp
2	LAMAZ	6	129154562	NM_000426.3:c.1085G>T (NP_000417.2:p.Arg362Ile)	Phát hiện 01 biến thể dị hợp

KẾT LUẬN: Phát hiện 02 biến thể dị hợp